Aus der Frauenklinik der Universität Tübingen
Geschäftsführender Direktor: Professor Dr. H. A. Hirsch

MORNING-AFTER-INJEKTION

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde
dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Dr. med. vet. Susanna Ladányi
aus Csorna / Ungarn

1978

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536519_0072

Aus der Frauenklinik der Universität Tübingen
Geschäftsführender Direktor: Professor Dr. H. A. Hirsch

MORNING-AFTER-INJEKTION

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde
dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Dr. med. vet. Susanna Ladányi
aus Csorna / Ungarn

1978

Dekan: Prof. Dr. H.-E. Hoffmeister

Berichterstatter: Prof. Dr. A. E. Schindler

(Prof. Dr. H. A. Hirsch)

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

SOFORTDRUCK H. G. VOGLER TÜBINGEN

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

		Seite
A.	Einleitung	1
B.	Allgemeine Einführung und Literatur	3
C.	Material und Methodik	9
	I. Morning-After-Injektion	9
	II. Patientengut	9
	a) Altersverteilung	9
	b) Zykluslänge	10
	c) Blutungsdauer	10
	d) Zyklustag des ungeschützten Koitus'	11
	e) Zeitintervall zwischen Koitus und MAI-Verabreichung	12
	III. Basaltemperaturmessung	12
	IV. Plasmahormon-Bestimmung	13
	a) Blutentnahme	13
	b) Bestimmungsmethoden	14
D.	Behandlungs- und Untersuchungsergebnisse	16
	I. Interceptive Wirksamkeit	16
	II. Ergebnisse der klinischen Untersuchungen	16
	1. Einfluß der MAI auf das Ovulationsgeschehen (Ergebnisse der Basaltemperaturmessung)	16
	2. Vergleich der Zyklusverhältnisse	18
	a) Zykluslänge	18
	b) Blutungsdauer	21
	c) Blutungsstärke	23
	3. Nebenwirkungen	23
	III. Ergebnisse der Laboruntersuchungen	25
	1. Plasmahormon-Spiegel vor und nach der MAI-Verabreichung	25
	a) Progesteron	25
	b) Östradiol (E_2)	29
	c) Prolaktin	31
	d) LH	38
	e) FSH	39

Seite

2. Parallele Betrachtung von Progesteron, E_2, Prolaktin, LH und FSH 40

a) ohne Berücksichtigung der Ovulation 40

b) mit Berücksichtigung der Ovulation 42

IV. Therapieversager (Schwangere) 45

E. Diskussion 48

F. Zusammenfassung 57

G. Literaturverzeichnis 59

Lebenslauf 65

A. E i n l e i t u n g

Seit einigen Jahren ist bekannt, daß sich nach ungeschütztem Koitus während der fruchtbaren Tage mit hohen, postkoital verabreichten Östrogendosen eine Schwangerschaft verhindern läßt.

Diese Erkenntnis wurde mit zunehmendem Interesse verfolgt und bei der Entwicklung von neuen postkoital wirksamen Verhütungsmitteln angewendet.

Für die postkoitale Verhütung wurde eine neue Bezeichnung "Interception", statt "Kontraception" eingeführt, und dieser Terminus fand allgemeine Anerkennung. Er bezeichnet das postovulatorische Eingreifen in den Vorgang der Implantation.

Interceptiva sind also Mittel, die eine Einnistung des befruchteten Eies verhindern können. Sie sind weder Kontraceptiva noch Abtreibungsmittel, da sie weder in der Lage sind, die Konzeptionsfähigkeit zu hemmen, noch nach bestehender Einnistung eine Schwangerschaft zu unterbrechen.

Interceptiva haben den Vorteil, auch dann wirksam zu sein, wenn keine kontraceptive Methode vor dem Koitus angewendet werden kann. Sie sind in der Lage, in Notfällen, wie nach einer Vergewaltigung, sowie nach einem ungewollten, ungeschützten oder ungenügend geschützten Koitus oder nach Versagen anderer konventioneller kontraceptiver Methoden eine wertvolle Hilfe zu leisten.

Solch ein Interceptivum ist die schon seit längerer Zeit bekannte Postkoitalpille.

Ein relativ neues Interceptivum ist die Postkoitalspritze, die noch sehr wenig bekannt ist.

In der vorliegenden Arbeit wird über klinische Erfahrungen mit der Postkoitalspritze (hergestellt von der Arzneimittelfirma Organon in Holland) berichtet unter Einbeziehung der Ergebnisse hormonaler Kontrolluntersuchungen.

B. Allgemeine Einführung und Literatur

Als Interceptiva können Östrogene, Gestagene und Prostaglandine verwendet werden (1). Die von der Arzneimittelfirma Organon in Holland entwickelte Postkoitalspritze ist ein Östrogenpräparat. Daher wird bei der vorliegenden Arbeit der Schwerpunkt auf Interceptiva gelegt, die auf Östrogenen basieren.

Über die schwangerschaftsverhütende Wirkung von hohen Östrogendosen bei postkoitaler Verabreichung wurde seit längerer Zeit von zahlreichen Autoren berichtet (14, 22, 23, 26, 30, 33, 34). Der Wirkungsmechanismus der postkoital verabreichten Östrogene ist dagegen bisher noch nicht völlig geklärt.

Es werden Wirkungen auf Tubenmotilität, Endometrium und Corpus Luteum Funktion diskutiert (8, 26). Derartige Wirkungen werden

1. durch Beeinflußung des Eitransportes,
2. durch Veränderungen am Endometrium,
3. durch Hemmung der LH-Sekretion und der Progesteronproduktion im Corpus Luteum und
4. durch Veränderungen der Blastozyste

erklärt.

Nach HASPELS (17) bieten diese Punkte genügend Gründe dafür, anzunehmen, daß die Verabreichung von hohen Östrogendosen die "implantation interaction" zwischen dem Ovum, den Tuben und dem Endometrium stört, und daß sich daraus eine Verhinderung der Einnistung ergibt. LEHMANN et al. (27) berichten ebenfalls über derartige Störung der Nidation nach postkoitaler Verabreichung von hohen Östrogendosen.

HASPELS (14) berichtet, daß bei Frauen, die zur Zeit der Ovulation Östrogene erhielten, als häufigster Befund ein Abfallen der Basaltemperatur in der Lutealphase registriert wurde, sie kehrt zum niedrigen präovulatorischen Wert zurück. In Untersuchungen von JOHANSSON (21) und von MORRIS (29) wurde diese Feststellung ebenfalls bestätigt.

LEHMANN et al. (27) führten Untersuchungen mit Äthinyl-östradiol und Diäthylstilböstrol durch und berichteten über ein Absinken des Progesteronspiegels im Plasma, wenn mit der Verwendung des Medikaments am Tag des Eisprungs begonnen wurde.

Wie aus der gynäkologischen Literatur (9, 22, 23, 33, 34, 37) hervorgeht, unterliegt der Uterus während des tubalen Eitransports physiologischen Veränderungen, die für das Überleben und die Nidation des Embryos wichtig sind. Wenn die Uterusaktivität in dieser Phase angeregt wird, kann die Nidation verhindert werden. Nachdem aber die Einnistung stattgefunden hat, sind hormonale postkoitale Methoden unwirksam. Ein befruchtetes Ei erreicht den Uterus im allgemeinen in 4 oder 5 Tagen. Darum ist es unbedingt erforderlich, die Verabreichung von Östrogenen innerhalb von 72 Stunden vorzunehmen.

Wie die Östrogene sich in die Nidation einschalten, ist nicht geklärt. Es wird angenommen, daß postkoital verabreichte hohe Östrogendosen die Progesteron-Östrogen-Ballance verändern (4). Dadurch erfolgt ein Umbau des Endometriums, so daß die Blastozyste sich nicht einnisten kann.

Hormonelle Einflüsse können auf die Uterusschleimhaut so einwirken, daß sie eine Serie intermediärer biologischer und morphologischer Veränderungen hervorrufen (1, 32).

Solch eine intermediäre Veränderung, die möglicherweise für die Nidation wichtig ist, kann der Anstieg der endometrialen Kohlensäure-Anhydrase sein (5, 6, 29). Dieser Vorgang kann helfen, den Platz im Endometrium für die Nidation vorzubereiten, die Blastozyste klebriger zu machen, oder sie zu verwandeln.

Eine Unterdrückung des Kohlensäureanhydrase-Gehaltes im Endometrium kann die Nidation verhindern. Der Gehalt an diesem Enzym im Endometrium hängt direkt von dem Plasmaprogesteron-Spiegel ab (1, 28). Die Wirksamkeit luteolytischer Stoffe als postkoitale Verhütungsmittel kann zum Teil von ihrer Fähigkeit abhängen, den Kohlensäureanhydrase-Gehalt im Endometrium zu drücken.

HASPELS (14) meint, daß ein beschleunigter Tubentransport des Eies Ursache für die Nidationshemmung sein kann und es auch möglich sei, daß diese auch durch Hemmung der Progesteronproduktion und/oder -ausscheidung des Corpus Luteum bedingt ist. Hierfür spricht, daß die während der Lutealphase unter Progesteroneinfluß angestiegene Basaltemperaturkurve nach Gabe großer Östrogenmengen wieder bis zum präovulatorischen Niveau absinkt.

Nach BLYE (4), sowie nach JACOB und MORRIS (10) gibt es keinen Beweis dafür, daß Östrogene die Blastozyste zerstören. Nach BACIC et al. (2) gibt es auch keinen Beweis dafür, daß Östrogene bei Menschen die Schwangerschaft unterbrechen. Wenn einmal eine Implantation stattgefunden hat, ist die menschliche Schwangerschaft bemerkenswert resistent gegen exogene Östrogene, so daß die Gabe von hohen Östrogendosen während der zweiten Schwangerschaftswoche keinen Einfluß auf die Schwangerschaft hat.

Eine klinische Anwendung von Östrogenen zur postkoitalen Verhütung erfolgte bisher hauptsächlich in oraler Verabreichungsform als "Postkoitalpille", und es liegen Erfahrungen hauptsächlich mit derartigen Präparaten vor. Über die Postkoitalspritze ist dagegen derzeit erst wenig bekannt.

Im Prinzip ist die klinische Anwendung der beiden Interceptiva gleich. Bei beiden Interceptiva soll die Verabreichung so früh wie möglich nach dem ungeschützten Koitus, am besten innerhalb von 24 Stunden und nicht später als 72 Stunden erfolgen. Die Verabreichung der Postkoitalpille wird danach an 5 aufeinanderfolgenden Tagen fortgesetzt. Dagegen wird die Postkoitalspritze nur einmal innerhalb der oben genannten Zeit nach dem Koitus intramuskulär verabreicht.

Die geeignete Dosierung von Östrogenen bei postkoitaler Anwendung ist aus der zusammenfassenden Arbeit über Interceptiva von ARAF und HAFEZ (1) zu entnehmen. Danach soll eine tägliche Dosis von 50 mg Diäthylstilböstrol oder 5 mg Äthinylöstradiol bei oraler Anwendung 5 Tage lang, in der Schwangerschaftsverhütung wirksam sein.

Die Schwangerschaftsrate bewegt sich zwischen 0,3% und 0,03%, wenn mit der oben genannten Dosis eine 5-tägig durchgeführte Behandlung nach einem ungeschützten Koitus in der Zyklusmitte innerhalb 72 Stunden begonnen wird.

Dagegen ist eine tägliche Dosis von 3 mg Äthinylöstradiol oder 25-30 mg Diäthylstilböstrol, an 5 aufeinanderfolgenden Tagen verabreicht, nicht in der Lage, eine Schwangerschaft zu verhüten; auch dann nicht, wenn die Behandlung innerhalb 48 Stunden nach dem ungeschützten Koitus in der Zyklusmitte beginnt.

AREF und HAFEZ (1) berichten über 29 Schwangerschaften bei 9000 Frauen, die postkoital Östrogene erhalten haben. Dabei wurden die meisten Versager Fehlern in der Verabreichungszeit und in der Dosierung zugeschrieben. Nur 3 Fälle wurden als echte Therapieversager gewertet.

Mehrere Autoren berichten über häufige Nebenwirkungen bei der Anwendung der Postkoitalpille (1, 15, 16, 24, 26, 32). Die häufigste unerwünschte Nebenwirkung ist die Übelkeit, die bei etwa der Hälfte aller Patientinnen auftritt. Manchmal kommt sie zusammen mit Erbrechen vor. Durch gleichzeitige Verabreichung eines Antiemetikums können jedoch diese Nebenwirkungen vermindert werden. - Durch eine Veränderung des Verabreichungsmodus, wie dies bei der Postkoitalspritze der Fall ist, können die oben genannten Erscheinungen und auch andere Nebenwirkungen erheblich vermindert werden.

Postkoital verabreichte Östrogene verändern gelegentlich auch den Mentruationszyklus. KUTCHERA (24) berichtet über 1217 Patientinnen, die ein Diäthylstilböstrol-Präparat als postkoitale Verhütung erhalten haben. Dabei trat bei 13% der Frauen die Blutung später als erwartet und bei 5,5% der Frauen früher als erwartet ein.

Dagegen meint HASPELS (15) nach einer Großuntersuchung mit postkoital verabreichten Diäthylstilböstrol und Äthinyl-östradiol, daß der %-Satz von verkürzten und verlängerten Zyklen nahezu gleich ist.

Während die bisher geschilderten Nebenwirkungen als im wesentlichen ungefährlich einzustufen sind, stellt nach HASPELS (14), BLYE (4) sowie nach MORRIS und WAGENEN (30) das erhöhte Auftreten von ektopischen Schwangerschaften nach

postkoital verabreichtem Diäthylstilböstrol eine ernstere Komplikation dar.

Theoretisch könnte das Zusammentreffen von extrauterinen Schwangerschaften bei Patientinnen, die in der Zyklusmitte einen ungeschützten Koitus hatten, durch die die Implantation verhindernde Wirkung der Interceptiva erklärt werden (30). Es ist möglich, daß dabei eine verzögernde Wirkung auf den Eitransport auch eine Rolle spielt (32).

Als eine andere schwerwiegende Nebenwirkung wird nach verschiedenen Autoren (12, 13, 18, 35, 38) eine Beziehung zwischen einer Diäthylstilböstrol-Behandlung und die Entwicklung eines Vaginalkrebses bei weiblichen Nachkommen angesehen.

Im Gegensatz zu Diäthylstilböstrol, wurde bei den weiblichen Nachkommen von Müttern, die während der Schwangerschaft mit Äthinylöstradiol behandelt waren, kein Fall eines Adenokarzinoms berichtet (1).

C. Material und Methodik

I. Morning-After-Injektion (MAI)

Bei der MAI handelt es sich um ein Depot-Östrogen-Präparat, das von der Arzneimittelfirma Organon in Holland hergestellt wurde. Die chemische Zusammensetzung ist folgende:

12,5 mg Östradiolbenzoat
10,0 mg Östradiol-Phenylpropionat
in 1 ml Lösung

Diese Menge ist in einer Ampulle enthalten, und sie soll, bei Verabreichung innerhalb von 72 Stunden nach einem ungeschützten Koitus, eine Schwangerschaft verhüten.

II. Patientengut

Insgesamt wurde bei 100 Patientinnen nach ungeschütztem Koitus die Morning-After-Injektion verabreicht.

a) Altersverteilung

Das Alter der Patientinnen lag zwischen 15 Jahren als unterer und 45 Jahre als oberer Grenze. Das Durchschnittsalter der Patientinnen betrug 26,15 Jahre. 90% von ihnen waren zwischen 19 und 40 Jahre alt. Die genaue Altersverteilung der 100 Patientinnen zeigt Tabelle 1.

Tabelle 1 : Altersverteilung

Alter in Jahren	15-18	19-25	26-30	31-40	41-45
Anzahl der Patientinnen	6	49	26	15	4

b) Zykluslänge vor der Medikation

Angaben über die durchschnittliche Zykluslänge vor der MAI-Verabreichung lagen bei 92 Patientinnen vor. Von diesen 92 Patientinnen war in 73 Fällen (79%) die Zykluslänge zwischen 26 und 32 Tagen, in 4 Fällen bestand ein Zyklus von weniger als 26 Tagen und in 12 Fällen einer von mehr als 32 Tagen. Nur 3 Frauen gaben einen unregelmäßigen Zyklus an (Tabelle 2).

Tabelle 2 : Zykluslänge bei 92 Patientinnen vor der MAI-Verabreichung

Zykluslänge		kürzer als 26 Tage	26-32 Tage	länger als 32 Tage	unregelm.
Anzahl der Pat.	Abs.	4	73	12	3
	%	4,3	79,4	13,0	3,3

c) Blutungsdauer vor der Medikation

Die Blutungsdauer lag zwischen 3 und 7 Tagen, wobei 78% der Frauen eine 4 bzw. 5 Tage anhaltende Blutung angaben. In Tabelle 3 wird die Beziehung zwischen Patientenzahl und Blutungsdauer dargestellt.

Tabelle 3 : Blutungsdauer vor der Medikation

Blutungsdauer		3 Tage	4 Tage	5 Tage	6 Tage	7 Tage
Zahl der Pat.	Abs.	6	40	32	7	7
	%	6,5	43,5	34,8	7,6	7,6

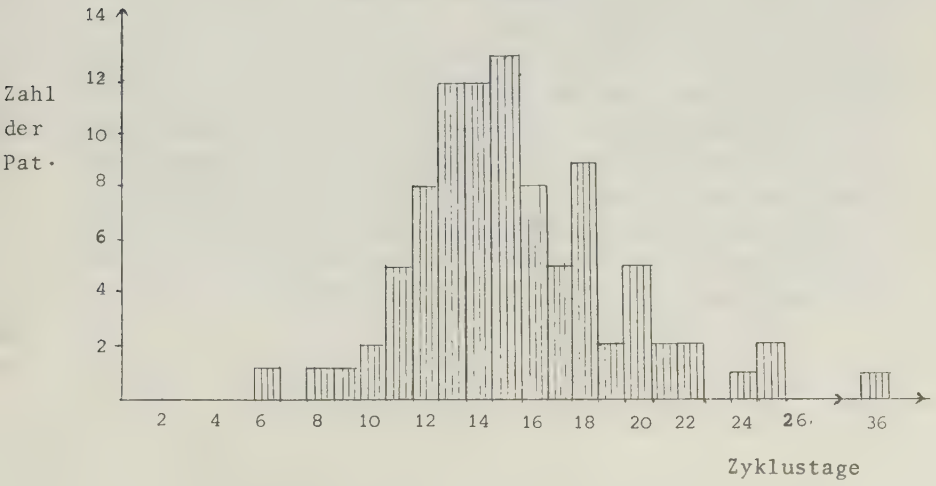
d) Zyklustag des ungeschützten Koitus'

Der Zyklustag, an dem der ungeschützte Koitus vollzogen wurde, lag bei 80,4% der Fälle zwischen dem 10. und dem 18. Zyklustag (bei 11,9% der Fälle zwischen dem 19.-22. Zyklustag). Da aber 13,0% der Frauen einen verlängerten, 3,3% einen unregelmäßigen und 4,3% einen verkürzten Zyklus angegeben haben, war die Konzeptionsgefahr bei diesen Patientinnen auch vor dem 10. bzw. nach dem 18. Zyklustag gegeben. Tabelle 4 zeigt, an welchem Zyklustag der ungeschützte Koitus bei den einzelnen Patientinnen stattfand; in Darstellung 1 wird dieser Zusammenhang graphisch verdeutlicht.

Tabelle 4 : Zyklustag des ungeschützten Koitus'

Zyklustag		6-8	10-12	13-15	16-18	19-22	24-25	36
Zahl der Pat.	Abs.	3	15	37	22	11	3	1
	%	3,3	16,3	40,2	23,9	11,9	3,3	1,1

Darstellung 1 : Zyklustag des ungeschützten Koitus' / Zahl der Patientinnen



e) Zeitintervall zwischen Koitus und der MAI-Verabreichung

Die Zeit, die vom ungeschützten Koitus bis zur Verabreichung der MA-Spritze verstrichen war, wurde in Stunden errechnet und in Tabelle 5 festgehalten. Bei keiner Patientin wurde die Zeit von 72 Stunden überschritten, innerhalb der die Injektion verabreicht sein muß, um eine interceptive Wirksamkeit zu gewährleisten. 97,8% der Patientinnen haben die MA-Spritze innerhalb von 48 Stunden nach dem ungeschützten Koitus erhalten.

Tabelle 5 : Zeitintervall zwischen Koitus und MA-Spritze

Zeitintervall in Stunden		1-24	24-48	48-62
Anzahl der Patientinnen	Abs.	66	24	2
	%	71,7	26,1	2,2

III. Basaltemperaturmessung

Die Patientinnen konnten im allgemeinen erst nach der MAI-Verabreichung zu einer täglichen Basaltemperaturmessung angehalten werden, da die Mehrzahl von ihnen erst nach dem ungeschützten Koitus die Klinik aufsuchte. So erfolgte die erste Basaltemperaturmessung bei den Frauen am Morgen des auf die Injektion folgenden Tages und wurde bis zum Beginn der nächsten Menstruationsblutung fortgesetzt.

IV. Plasmahormon-Bestimmung

a) Blutentnahme

Die Blutentnahme zum Zwecke der Bestimmung der Plasmahormone Progesteron, Östradiol, Prolaktin, LH und FSH wurde bei den Patientinnen jeweils zweimal und bei Verdacht auf eine Schwangerschaft dreimal vorgenommen.

Tabelle 6 zeigt an welchem Zyklustag die 1. und die 2. Blutentnahme vorgenommen wurde. In Darstellung 2 wird dieser Zusammenhang graphisch verdeutlicht.

Tabelle 6 : Zyklustag der 1. und der 2. Blutentnahme (n=90)

1. Blutentnahme

Zyklustag		7-10	11-14	15-18	19-22	23-26	38	keine Angabe
Zahl der Pat.	Abs.	4	22	37	18	5	1	3
	%	4,4	24,5	41,1	20,0	5,6	1,1	3,3

2. Blutentnahme

Zyklustag		14-18	19-22	23-26	27-30	31-32	38 43	keine Angabe
Zahl der Pat.	Abs.	8	35	34	6	2	2	3
	%	8,9	38,9	37,8	6,7	2,2	2,2	3,3

Die erste Blutentnahme erfolgte direkt vor der Verabreichung der MA-Spritze, und dieser Termin lag bei 70% der Patientinnen vor dem 18. Zyklustag.

Der Termin für die 2. Blutentnahme wurde so festgelegt, daß die Entnahme zwischen dem 20. und 23. Zyklustag erfolgte. Dieser Termin konnte jedoch nur bei 44,4% der Patientinnen eingehalten werden.

Insgesamt lag bei 76,7% der Patientinnen die zweite Blutentnahme zwischen dem 19. und 26. Zyklustag. Bei den übrigen 23,3% fand die 2. Blutentnahme außerhalb dieses Zeitintervalls statt.

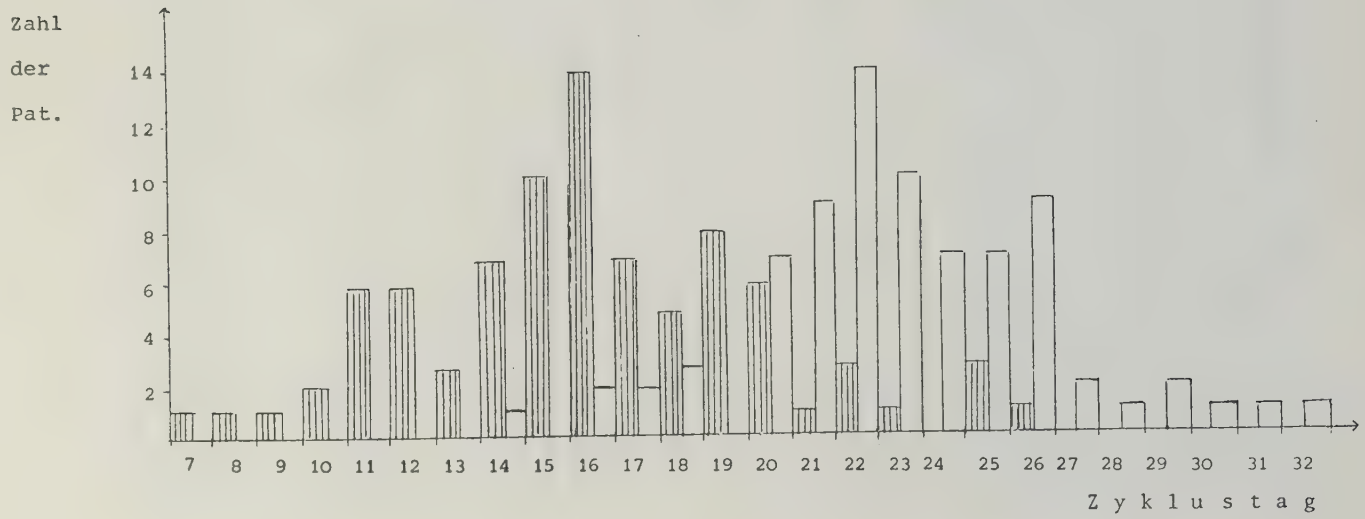
b) Bestimmungsmethoden

Die Plasmahormonbestimmung erfolgte radioimmunologisch, wobei Plasmaprogesteron und Plasmaöstradiol mit Hilfe spezifischer Antiseren nach FRIEDRICH et al. (11) bestimmt wurden.

Prolaktin, LH und FSH im Plasma sind mit der Doppelantikörpermethode nach JOEL et al. (20) bestimmt worden.

Darstellung 2 : Zyklustag der 1. und der 2. Blutentnahme

1. Blutentnahme:
2. Blutentnahme:



D. Behandlungs- und Untersuchungsergebnisse

I. Interceptive Wirksamkeit

Von 100 Frauen, bei denen nach einem ungeschützten Koitus eine MA-Spritze verabreicht wurde, sind insgesamt 4 Frauen schwanger geworden. Bei einer Patientin bestand zum Zeitpunkt der Spritze bereits eine Schwangerschaft, wie sich später herausstellte, so daß in diesem Fall der Eintritt der Schwangerschaft nicht einem Versagen der MA-Spritze angelastet werden kann. Vielmehr verschwieg die Patientin die bereits bestehende Gravidität.

Es verblieb somit eine Versagerquote von 3%.

II. Ergebnisse der klinischen Untersuchungen

1. Einfluß der MAI auf das Ovulationsgeschehen (Ergebnisse der Basaltemperaturmessung)

Zur Beurteilung des Zyklus in Bezug auf das Ovulationsgeschehen ist die Messung der Basaltemperatur und die Bestimmung des Plasmaprogesterons von großer Bedeutung. Bei insgesamt 76 Frauen konnte sich die Beurteilung des Zyklus auf eine regelmäßig geführte Basaltemperaturkurve stützen. Bei 20 weiteren Patientinnen konnte die Art des Zyklus nach anamnestischen Angaben, wie Zykluslänge, Termin des ungeschützten Koitus' und unter Zuhilfenahme der Plasmaprogesteron-Bestimmung festgelegt werden.

Die Patientinnen, die aufgrund von BT-Kurven und Progesteronspiegel einen biphasischen Zyklusverlauf zeigten, wurden nach zeitlichem Verhältnis von MA-Spritze und Ovulationszeitpunkt in 3 Gruppen eingeteilt.

1. Gruppe : Frauen, bei denen die Ovulation vor Verabreichung der MA-Spritze stattgefunden hat,
2. Gruppe : Frauen, bei denen die Ovulation nach Verabreichung der MA-Spritze stattgefunden hat,
3. Gruppe : Frauen, bei denen die Ovulation gleichzeitig mit der MA-Spritze stattgefunden hat.

In Tabelle 7 wird die Einteilung der Zyklen der 96 Patientinnen in mono- und biphasischen Zyklen dargestellt, wobei die biphasischen Zyklen weiter in die oben beschriebenen Gruppen eingeteilt wurden.

Tabelle 7 : Einteilung der Zyklen aufgrund der Ovulation (n=96)

Zyklus		Monophasisch	Biphasisch		
		Anovulatorisch	Ovulation vor d. Spritze	Ovulation nach d. Spritze	Ovulation gleichz.d. Spritze
Anzahl der Pat.	Abs.	31	23	30	12
	%	32,3	24,0	31,2	12,5

Nach der Verabreichung der MA-Spritze verlief der Zyklus bei 1/3 der Patientinnen anovulatorisch und bei 2/3 der Patientinnen konnte ein biphasischer Zyklusverlauf festgestellt werden.

Bei den biphasischen Zyklen wurde bei 17 Patientinnen eine Corpus Luteum Insuffizienz aufgrund der verkürzten Corpus Luteum Phase sowie aufgrund eines relativ niedrigen Plasmaprogesteron-Spiegels während der Corpus Luteum Phase fest-

gestellt. Diese Zahl entspricht 17,7% der Frauen.

So ist insgesamt eine erhebliche Unterdrückung der Ovulation bzw. der Corpus Luteum Funktion festzustellen (32,3% anovulatorische Zyklen und 17,7% CLI ergeben zusammen 50%). Dieses Ergebnis wird man als direkte Wirkung der MA-Spritze deuten dürfen.

2. Vergleich der Zyklusverhältnisse

a) Zykluslänge

Die Länge des Zyklus, an dem die MA-Spritze verabreicht wurde, wurde jeweils mit der früheren Zykluslänge verglichen.

Vor der Medikation mit der MA-Spritze betrug die durchschnittliche Zykluslänge in der Mehrzahl der Fälle (79,4%) 26-32 Tage. Zu einem geringen %-Satz (4,3%) lag ein verkürzter Zyklus von weniger als 26 Tagen vor, während 13,0% der Patientinnen einen Zyklus von mehr als 32 Tagen hatten. Bei 3,3% der Fälle bestand ein unregelmäßiger Zyklus. Es wurde nun untersucht, ob die MA-Spritze einen Einfluß auf die Zykluslänge erkennen ließ. Das Ergebnis der vergleichenden Betrachtung ist aus Tabelle 8 ersichtlich.

Es zeigt sich, daß durch die MA-Spritze die Zahl der verkürzten Zyklen ansteigt, bezogen auf eine durchschnittliche Zykluslänge von 26-32 Tagen vor der Injektion. So trat ein verkürzter Zyklus nach der Injektion bei 12 Frauen auf, während vor der Injektion nur 4 Frauen einen Zyklus von weniger als 26 Tagen hatten.

Dagegen blieb die Zahl der verlängerten Zyklen nach der Spritze nahezu gleich, sie traten nach der Spritze bei

14 Frauen auf, während vor der MA-Spritze 12 Frauen einen Zyklus von länger als 32 Tagen angaben.

Tabelle 8 : Länge der Zyklen im Verhältnis zu einer Norm von 26-32 Tagen

Zykluslänge in Tagen			<26	26-32	>32	unregelm.	Schwanger
Zahl der Pat.	vor der Spritze	Abs.	4	73	12	3	-
		%	4,3	79,4	13,0	3,3	-
	nach der Spritze	Abs.	12	62	14	-	(4)
		%	13,0	67,4	15,2	-	(4,4)

Vergleicht man im Einzelfall die Zykluslänge vor und nach der MAI-Verabreichung, so ergibt sich folgendes Bild.
Danach wurde bei den 4 Frauen, die zuvor einen Zyklus von weniger als 26 Tagen hatten, eine Zyklusverlängerung registriert. Bei einer Frau verlängerte sich zwar der Zyklus; dennoch aber blieb er insgesamt verkürzt (vor der Spritze 22 Tage, nach der Spritze 25 Tage. Bei den anderen drei betrug der Zyklus 26; 28 bzw. 30 Tage und lag damit im Normalbereich.

Bei den 12 Patientinnen, die früher einen verlängerten Zyklus hatten, ergaben sich unter der Medikation folgende Veränderungen der Zykluslänge. Bei 7 Patientinnen wurde eine Normallänge von 26-32 Tagen registriert, bei 4 Patientinnen blieb der Zyklus länger als 32 Tage, und bei einer Patientin wurde ein Zyklus von weniger als 26 Tagen registriert.

Bei den 3 Patientinnen, die früher einen unregelmäßigen Zyklusverlauf hatten, war diesbezüglich keine Änderung nachzuweisen. Alle 3 zeigten eine Zykluslänge von mehr als 32 Tagen, nämlich 35, 47 und 48 Tage.

Die Zyklen, bei denen während der MAI-Verabreichung eine Abweichung von der durchschnittlichen Zykluslänge von 26-32 Tagen auftrat, setzten sich wie folgt zusammen: Bei 14 Patientinnen, bei denen unter der MA-Injektion ein Zyklus von mehr als 32 Tagen registriert wurde, war die Zykluslänge in früheren Zyklen

bei 8 Patientinnen normal (26-32 Tage)
bei 3 Patientinnen länger als 32 Tage
bei 3 Patientinnen unregelmäßig.

Bei den 12 Patientinnen, bei denen unter der Medikation ein Zyklus von weniger als 26 Tagen registriert wurde, war die Zykluslänge in früheren Zyklen

bei 10 Patientinnen normal (26-32 Tage)
bei 1 Patientin länger als 32 Tage
bei 1 Patientin kürzer als 26 Tage.

Ein genauer Vergleich der einzelnen Patientinnen untereinander war nur bei 85 Frauen möglich. Diesen Vergleich zeigt Tabelle 9.

Tabelle 9 : Länge der Zyklen nach der Therapie bei jeder einzelnen Frau

Zykluslänge		kürzer	unverändert ± 3 Tage	länger
Zahl der Pat.	Abs.	16	55	14
	%	18,8	64,7	16,5

In dieser Betrachtung ist die Zahl der verkürzten Zyklen noch höher als in der vorliegenden Gesamtbetrachtung, und es wird die Tendenz zu einer Verkürzung des Zyklus nach der MAI-Verabreichung noch deutlicher.

Die Zahl der verlängerten Zyklen blieb nahezu gleich.

b) Blutungsdauer

Auch die Beurteilung der Blutungsdauer erfolgte unter Berücksichtigung der Blutungsdauer in den früheren Zyklen.

Der Einfluß der MA-Spritze auf die Blutungsdauer wurde in Tabelle 10 und 11 festgehalten, wobei in Tabelle 10 ein Gesamtvergleich der Blutungsdauer dargestellt wird und in Tabelle 11 ein Vergleich der Zyklen bei jeder einzelnen Frau in Bezug auf die Blutungsdauer aufgezeichnet wird.

Tabelle 10 : Gesamtvergleich der Blutungsdauer (n=92)

Blutungsdauer in Tagen			2	3	4	5	6	7	8	10	kein Angb.	Schwang.
Zahl d. Pat.	vor MAI	Abs.	-	6	40	32	7	7	-	-	-	-
		%	-	6,5	43,5	34,8	7,6	7,6	-	-	-	-
	nach MAI	Abs.	1	7	28	26	10	7	2	4	3	(4)
		%	1,1	7,6	30,4	28,2	10,8	7,6	2,2	4,4	3,3	(4,4)

Tabelle 11 : Blutungsdauer nach der Therapie im Vergleich zu der früheren Durchschnittslänge bei jeder einzelnen Frau (n=85)

Blutungsdauer		kürzer	unveränd. ± 1 Tag	länger
Anzahl der Pat.	Abs.	7	66	12
	%	8,2	77,7	14,1

Bei dem Gesamtvergleich der Blutungsdauer (n=92) vor und nach der MA-Spritze ist festzustellen, daß sich die Zahl der Frauen mit einer Blutungsdauer von 7-8 Tagen nur gering erhöht; jedoch tritt nach der Spritze bei 4 Patientinnen eine Blutung von mehr als 10 Tagen Dauer auf.

Zwar zeigt die Tabelle eine Abnahme der normalen Blutungsdauer von 3-6 Tagen, jedoch kann man sie nicht ohne weiteres als Folge der MA-Spritze deuten, da von den Patientinnen, die vor der Spritze eine Blutungsdauer von 3-6 Tagen angegeben hatten, 3 nach der Spritze keine Angaben über die Blutungsdauer machten, und 4 dieser Patientinnen schwanger geworden waren. Nur bei einer Patientin wurde nach der Spritze eine auf 2 Tage verkürzte Blutung registriert.

Bei dem Einzelvergleich (n=85) wurde bei 77,7% der Frauen nach der Spritze eine unveränderte Blutungsdauer (± 1 Tag) festgestellt. Bei 14,1% der Frauen trat eine länger anhaltende und bei 8,2% eine kürzer anhaltende Menstruationsblutung nach der Spritze auf.

Dieses Ergebnis des Vergleichs der individuellen Blutungsdauer deckt sich mit dem Ergebnis des Gesamtvergleichs, bei dem auch eine Tendenz zur Verlängerung der Blutung festzustellen war.

c) Blutungsstärke

Der Vergleich der Blutungsstärke stützt sich auf die Angaben der Patientinnen, in dem sie die Veränderungen als "vermindert", "unverändert" und "verstärkt" bezeichneten. Die Veränderungen sind aus Tabelle 12 ersichtlich.

Tabelle 12 : Stärke der Blutung (n=85)

Stärke der Blutung		vermindert	unverändert	verstärkt
Anzahl der Pat.	Abs.	12	67	6
	%	14,1	78,8	7,1

Wie die Tabelle zeigt, besteht eine gewisse Tendenz zu einer Abnahme der Blutungsstärke nach der MA-Injektion.

3. Nebenwirkungen

Die Tabelle 13 zeigt eine Zusammenstellung der Nebenwirkungen bei 92 Patientinnen, die durch Verabreichung der MA-Spritze hervorgerufen wurden.

Tabelle 13 : Nebenwirkungen und ihre Intensität

Nebenwirkungen	Anzahl der Fälle			
	nicht vorhanden	vorhanden		
		gering	mäßig	stark
Übelkeit	76	3	6	7
Erbrechen	86	4	2	-
Brustspannen	62	11	9	10
Ziehen an der Inj.-Stelle	74	18	-	-
Andere	58	15	12	7

Insgesamt kam es bei 1/3 der Patientinnen zu keinerlei Nebenwirkungen.

Von den typischen Nebenwirkungen, wie Übelkeit, Erbrechen und Brustspannen, trat das Brustspannen am häufigsten und intensivsten auf. In 10 Fällen wurde über "starkes" Brustspannen berichtet. An 2. Stelle der Nebenwirkungen folgt die Übelkeit, die in 7 Fällen mit einer "starken" Intensität auftrat. Erbrechen trat nur in ganz wenigen Fällen auf und wurde in keinem Fall als "stark" bezeichnet.

Ein leichtes Ziehen an der Injektionsstelle wurde bei 18 Frauen wahrgenommen. Die Dauer schwankte dabei zwischen 1 und 3 Tagen.

Bei den Nebenwirkungen, die unter "Andere" zusammengefaßt wurden, handelte es sich in den meisten Fällen um Unterleibsbeschwerden, Müdigkeit und Niedergeschlagenheit. Diese Neben-

wirkungen traten in 7 Fällen mit einer "starken" Intensität auf. Eine ganz geringe Zahl der Patientinnen klagte über Depressionen, Kopfschmerzen, Migräne und Völlegefühl.

Es bleibt festzuhalten, daß, wenn Nebenwirkungen auftraten, sie in der weitaus größeren Zahl als unerheblich geschildert wurden, so daß die Nebenwirkungsquote insgesamt als erfreulich gering anzusehen ist, besonders im Vergleich zu der Postkoitalpille.

III. Ergebnisse der Laboruntersuchungen

1. Plasmahormon-Spiegel vor und nach der MAI-Verabreichung

Der Plasmahormon-Spiegel wurde im Behandlungszyklus zweimal ermittelt. Einmal aus dem Blut, das direkt vor der Verabreichung der MA-Spritze entnommen wurde. Die Entnahme lag bei 70% der Frauen vor dem 19. Zyklustag und bei 20% der Frauen zwischen dem 19-22. Zyklustag. Die 2. Ermittlung der Hormonwerte erfolgte einige Tage nach Verabreichung der Spritze, wobei die Blutentnahme bei 76,7% der Frauen zwischen dem 19. und 26. Zyklustag stattfand.

a) Progesteron

Die Untersuchungsergebnisse des Plasmaprogesteronspiegels vor bzw. nach der Verabreichung der MA-Spritze sind aus Tabelle 14 zu ersehen.
Die Patientinnen wurden dabei nach Höhe des Progesteronspiegels in folgende 3 Gruppen eingeteilt:

1. Gruppe : Progesterongehalt über 5 ng/ml
2. Gruppe : Progesterongehalt 1-5 ng/ml
3. Gruppe : Progesterongehalt unter 1 ng/ml.

Ein Progesteronwert über 5 ng/ml gilt dabei als sicherer Hinweis auf eine stattgefundene Ovulation.
Progesteronspiegel zwischen 1-5 ng/ml können als Ausdruck einer CLI nach stattgefundener Ovulation gewertet werden oder normal für die späte Follikelphase gelten.
Ein Progesteronwert unter 1 ng/ml gilt als normal für die frühe Follikelphase; wird dieser Wert jedoch zu einem späteren Zeitpunkt des Zyklus gemessen, so kann er Ausdruck eines anovulatorischen Zyklus sein.

Tabelle 14 : Plasmaprogesteron-Spiegel vor und nach der MAI-Verabreichung (n=90)

Progesteron			> 5 ng/ml	1-5 ng/ml	<1 ng/ml
Anzahl der Werte	vor der MAI	Abs.	11	26	53
		%	12,2	28,9	58,9
	nach der MAI	Abs.	25	27	38
		%	27,8	30,0	42,2

Der prozentuale Anteil der Progesteronwerte von über 5 ng/ml erhöhte sich nach Verabreichung der MA-Spritze von 12,2% auf 27,8%. Da aber die Ovulation, wie aus Tabelle 7 hervorgeht, bei 31,2% der Fälle nach der MA-Spritze und bei 12,5% der Fälle gleichzeitig mit der Spritze stattgefunden hat, war per se eine größere Zahl der über 5 ng/ml liegenden Progesteron-Werte zu erwarten.

Immerhin liegen aber 30% der Progesteronwerte nach der Spritze zwischen 1-5 ng/ml und bei 42,2% sogar unter 1 ng/ml; obgleich in 76,7% der Fälle eine Blutentnahme zwischen dem 19. und 26. Zyklustag erfolgte.

Dieser Befund weist darauf hin, daß durch die MA-Spritze der Anstieg der Progesteronsekretion gehemmt wurde. Dies entspricht auch den klinischen Befunden, die 31 anovulatorische Zyklen und 17 Zyklen mit Corpus Luteum Insuffizienz aufwiesen.

Aus den Plasmaprogesteron-Spiegeln vor der MA-Spritze läßt sich ein Mittelwert von 1,88 ng/ml errechnen und nach der MA-Spritze ein Mittelwert von 3,44 ng/ml.

Die Standardabweichung liegt sowohl vor als auch nach der MA-Spritze höher als der Mittelwert, was ein Ausdruck der sehr weit gestreuten Werte ist. So wird vor der MA-Spritze eine Standardabweichung von 2,45 ng/ml und nach der MA-Spritze ein Wert von 3,95 ng/ml errechnet.

Hieraus wurde ein hochsignifikanter Unterschied ($p=0,001$) zwischen den Durchschnittwerten der beiden Untersuchungsergebnisse ermittelt.

Diese Art der Betrachtung ist eine Gesamtbetrachtung, wobei die Einteilung lediglich die Verabreichung der MA-Spritze als Kriterium berücksichtigt und die Ovulationszeit außer acht läßt.

Wenn man aber eine Einteilung der Patientinnen mit Berücksichtigung des Ovulationsgeschehens vornimmt und Mittelwert sowie Standardabweichung danach errechnet, liegen die Progesteronwerte der einzelnen Gruppen enger beieinander.

Eine derartige Einteilung erfolgte schon in der Tabelle 7, die aufgrund der BT-Kurven, Zyklusverlauf und Progesteron-Werte vorgenommen worden war. Daraus läßt sich auch die Einteilung der 90 Patientinnen, von denen vollständige Laborwerte vorliegen, ableiten. Das Ergebnis der entsprechenden Mittelwerte und Standardabweichungen zeigt Tabelle 15.

Bei den anovulatorischen Zyklen liegen die Mittelwerte sowohl vor als auch nach der Spritze sehr niedrig (kein signifikanter Unterschied).

Bei den ovulatorischen Zyklen liegen die Mittelwerte in Abhängigkeit vom festgestellten Ovulationszeitpunkt höher. Wenn die Ovulation nach Verabreichung der Spritze oder gleichzeitig mit der Spritze stattfand, liegen die Mittelwerte nach der Spritze signifikant höher.

Wenn eine Ovulation aber schon vor der Verabreichung der Spritze stattfand, sinken die Werte nach Verabreichung der Spritze signifikant niedriger als zuvor. Dies kann aber nur zum Teil der progesteronhemmenden Wirkung der MA-Spritze zugeschrieben werden, da in diesem Fall auch ein natürlicher Abfall der Progesteronwerte vorliegen kann.

Tabelle 15 : Mittelwert und Standardabweichung des Plasmaprogesterons unter Berücksichtigung der Ovulation

Zyklus			Anzahl d.Pat.	Unters.	Progesteron pg/ml MW	SD
Monoph.	Anovul.		31	1.	388	275
				2.	463	256
Biphas.	Ovulation	vor der MAI	22	1.	5130	2847
				2.	2819	2997
		nach der MAI	25	1.	724	606
				2.	6015	4217
		gleichztg.mit der MAI	12	1.	2207	1295
				2.	6888	4033

b) Östradiol (E_2)

Die Untersuchungsergebnisse von Plasmaöstradiol vor und nach der MAI-Verabreichung sind der der Tabelle 16 zu ersehen. Die E_2-Werte wurden in dieser Darstellung in folgende 3 Gruppen eingeteilt.

1. Gruppe : E_2-Gehalt über 300 pg/ml (Ovulation)
2. Gruppe : E_2-Gehalt 50-300 pg/ml
3. Gruppe : E_2-Gehalt unter 50 pg/ml (frühe Follikelphase)

Tabelle 16 : Plasmaöstradiol-Spiegel vor und nach der MAI-Verabreichung

Plasmaöstradiol			>300 pg/ml	50-300 pg/ml	<50 pg/ml
Anzahl der Werte	vor der MAI	Abs.	22	51	17
		%	24,4	56,7	18,9
	nach der MAI	Abs.	46	36	8
		%	51,1	40,0	8,9

Die Zahl der Patientinnen, bei denen ein E_2-Wert von über 300 pg/ml nach Verabreichung der Spritze gemessen wurde, stieg von 22 auf 46 an. Dies könnte darauf hinweisen, daß trotz der Spritze bei diesen Patientinnen eine Ovulation stattfand. Aber nur bei 17 Patientinnen von insgesamt 46 wurde gleichzeitig mit dem E_2-Wert über 300 pg/ml ein Progesteronwert von über 5 ng/ml gemessen. Bei 17 weiteren Frauen lag der Progesteronwert zwischen 1-5 ng/ml und bei 12 Fällen sogar unter 1 ng/ml.

Dieser Befund weist darauf hin, daß zwar eine Ovulation stattgefunden hat, jedoch kein funktionsfähiges Corpus Luteum ausgebildet wurde.

Zieht man zusätzlich die Basaltemperatur-Kurven heran, zeigen diese trotz der auf eine Ovulation hinweisenden E_2-Werte in 12 Fällen einen anovulatorischen Zyklusverlauf. (Progesteron in diesen Fällen unter 1 ng/ml).

Der Mittelwert von Plasma-E_2 bei 90 Patientinnen betrug
vor der MAI-Verabreichung : 280 pg/ml
nach der MAI-Verabreichung : 359 pg/ml

Die Standardabweichung betrug
vor der MAI-Verabreichung : 470 pg/ml
nach der MAI-Verabreichung : 307 pg/ml

Die Tatsache, daß die Standardabweichung bei den E_2-Werten vor der Spritze größer ist als der Mittelwert, weist auf die weite Streuung der E_2-Werte hin. Die E_2-Werte nach der Spritze liegen weniger gestreut. Die statistische Auswertung von E_2 ergibt keinen signifikanten Unterschied (p=0,180) zwischen den Ergebnissen beider Untersuchungen.

c) Prolaktin

Die Untersuchungsergebnisse von Plasmaprolaktin vor und nach der MAI-Verabreichung sind in Tabelle 17 festgehalten. Diese Werte werden in folgende 3 Gruppen eingeteilt:

1. Gruppe : Prolaktingehalt über 25 ng/ml (Hyperprolaktinämie)
2. Gruppe : Prolaktingehalt 15-25 ng/ml (Übergangsphase)
3. Gruppe : Prolaktingehalt unter 15 ng/ml (Normoprolaktinämie)

Tabelle 17 : Plasmaprolaktin-Spiegel vor und nach der MAI-Verabreichung

Prolaktin			>25 ng/ml	15-25 ng/ml	<15 ng/ml
Anzahl der Werte	vor der MAI	Abs.	5	8	77
		%	5,5	8,9	85,6
	nach der MAI	Abs.	6	21	63
		%	6,7	23,3	70,0

Diese Ergebnisse zeigen eine besonders deutliche Erhöhung der Werte der Übergangsphase (15-25 ng/ml) nach der Verabreichung der MA-Spritze. Bei den hyperprolaktinämischen Werten ist nur eine geringe Erhöhung festzustellen. Die Zahl der normoprolaktinämischen Werte wird dagegen nach der Spritze vermindert.

Der Mittelwert des Plasmaprolaktin-Spiegels bei 90 Frauen betrug vor der MAI-Verabreichung : 9,43 ng/ml
nach der MAI-Verabreichung: 12,31 ng/ml

Die Standardabweichung betrug
vor der MAI-Verabreichung : 6,65 ng/ml
nach der MAI-Verabreichung: 8,17 ng/ml.

Diese Ergebnisse bestätigen in der Gesamtbetrachtung eine signifikante Erhöhung ($p=0,003$) der Prolaktinwerte nach Verabreichung der MA-Spritze.

Diese signifikante Erhöhung könnte mit der MA-Spritze in Zusammenhang gesehen werden, da Östrogene als Prolaktinaktivatoren bekannt sind (3,10, 37, 39).

Um diesen möglichen Zusammenhang zwischen erhöhten Prolaktin-Werten und der MA-Spritze prüfen zu können, wurden die Patientinnen nach der Höhe der Prolaktin-Spiegel in folgende 2 Gruppen eingeteilt:

1. Gruppe : Patientinnen, deren Prolaktin-Spiegel über dem Normalwert von 15 ng/ml liegt (n=34)
2. Gruppe : Patientinnen, deren Prolaktin-Spiegel unter 15 ng/ml liegt (n=56).

Von den 34 Patientinnen der Gruppe 1) haben 10 Frauen hyperprolaktinämische Werte von höher als 25 ng/ml gezeigt, und

bei 24 Frauen lagen Prolaktinwerte der Übergangsphase von 15-25 ng/ml vor.

Es wurde bei den Patientinnen dieser Gruppe auch eine zeitliche Beziehung zwischen erhöhten Prolaktinwerten und Verabreichung der MA-Spritze hergestellt. Es zeigte sich, daß nach der Spritze vermehrt hyperprolaktinämische Werte, sowie Werte der Übergangsphase festzustellen waren. Tabelle 18 zeigt diesen Zusammenhang.

Tabelle 18 : Erhöhte Prolaktin-Spiegel vor und nach der MAI-Verabreichung (n=34)

Prolaktin	Anzahl der Patientinnen vor d.MAI	vor und nach d. MAI	nach d. MAI		Summe
>25 ng/ml	4	1	5	=	10
15-25 ng/ml	5	1	18	=	24

Eine Tendenz zur Erhöhung der Prolaktin-Spiegel nach der MAI-Verabreichung ist offensichtlich.

Bei den Patientinnen der Gruppe 1 wurden weiterhin die Mittelwerte und die Standardabweichungen des Plasmaprogesterons, Plasmaöstradiols und Plasmaprolaktins errechnet, und diese Werte miteinander verglichen, um einen etwaigen Zusammenhang der einzelnen Hormonspiegel zu ermitteln. Tabelle 19 bringt diese vergleichende Darstellung der Mittelwerte.

Tabelle 19 : Mittelwertvergleich bei den 34 Patientinnen mit erhöhtem Prolaktin-Spiegel

	Progesteron ng/ml		Östradiol pg/ml		Prolaktin ng/ml	
	MS	SD	MW	SD	MW	SD
vor d. MAI	1,99	2,59	289	390	13,79	8,51
nach d. MAI	5,10	4,91	452	359	19,28	8,84

Der Mittelwertvergleich zeigt eine Erhöhung aller drei Hormone nach Verabreichung der MA-Spritze, wobei die Progesteron- und Prolaktin-Erhöhungen statistisch signifikant sind. Dennoch kann dieser Anstieg nicht ohne weiteres auf den Einfluß der Spritze zurückgeführt werden, da es in der Lutealphase ohnehin zu einem Anstieg der Hormonspiegel kommt.

Von den 56 Patientinnen der Gruppe 2), die Prolaktinwerte unter 15 ng/ml aufweisen, wurden die Mittelwerte und Standardabweichungen des Progesterons, E_2 und Prolaktin ebenfalls ermittelt und in Tabelle 20 dargestellt.

Tabelle 20 : Mittelwertvergleich bei den 56 Patientinnen mit Prolaktinwerten von 1-15 ng/ml

	Progesteron ng/ml		E_2 pg/ml		Prolaktin ng/ml	
	MW	SD	MW	SD	MW	SD
vor d. MAI	1,82	2,39	276	516	6,78	3,04
nach d. MAI	2,43	2,83	303	258	8,08	3,60

In dieser Gruppe der Patientinnen wurde eine geringere Erhöhung der Mittelwerte des Progesterons und des E_2 ermittelt, als bei Gruppe 1). Es wurde hier lediglich bei den durchschnittlichen Prolaktinwerten eine signifikante Erhöhung (p=0,007) nach Verabreichung der MA-Spritze festgestellt.

Von der Gruppe 1) (34 Patientinnen, Prolaktin über 15 ng/ml) haben 6 Frauen einen monophasischen und 28 Patientinnen einen biphasischen Zykulsverlauf gezeigt. Bei den 28 biphasischen Zyklen wurde in 9 Fällen eine CLI festgestellt.

Von der Gruppe 2) (56 Patientinnen, Prolaktin 1-15 ng/ml) haben 25 Frauen einen monophasischen und 31 Patientinnen einen biphasischen Zyklusverlauf gezeigt. Bei den 31 biphasischen Zyklen wurde in 7 Fällen eine CLI festgestellt.

Diese Ergebnisse beider Gruppen — Gruppe 1) mit 6 anovulatorischen Zyklen und 9 Fällen von CLI, sowie Gruppe 2) mit 25 anovulatorischen Zyklen und 7 Fällen von CLI — relativieren das Resultat der Mittelwertbetrachtung, zumindest in Bezug auf das Progesteron. Man darf annehmen, daß die Spritze den in der Lutealphase normalen Progesteronanstieg gebremst hat.

Um den möglichen Zusammenhang zwischen MA-Spritze und Prolaktin-Spiegel eingehender prüfen zu können, wurden die Patientinnen auch nach Kriterien der unterschiedlichen Zeitintervalle zwischen Spritze und Hormonkontrolle in Gruppen eingeteilt. Es wurden folgende 2 Gruppen gebildet:

1. Gruppe: Patientinnen mit ≥7 Tagen Zeitintervall zwischen Spritze und Hormonkontrolle (n=53)
   a) Patientinnen mit anovulatorischen Zyklen (n=20)

b) Patientinnen mit biphasischen Zyklen (n=33)

2. Gruppe : Patientinnen mit <7 Tagen Zeitintervall zwischen Spritze und Hormonkontrolle (n=37)
   a) Patientinnen mit anovulatorischen Zyklen (n=11)
   b) Patientinnen mit biphasischen Zyklen (n=26).

Von den beiden Hauptgruppen wurden Mittelwerte und Standardabweichungen errechnet und in Tabelle 21 miteinander verglichen.

Tabelle 21 : Mittelwertvergleich des Plasmaprolaktins der Gruppe 1) mit Gruppe 2)

Gruppe	Zeitintervall	Zahl d. Fälle	Prolaktin ng/ml MW	SD
1.	≥ 7	53	10,93	6,60
2.	< 7	37	14,29	9,76

Dieser Vergleich zeigt zwar eine Erhöhung der durchschnittlichen Prolaktinwerte in der 2. Gruppe, bei der ein kürzeres Zeitinterwall zwischen Spritze und Hormonkontrolle bestand ;jedoch konnte diese Erhöhung statistisch nicht gesichert werden (p=0,073).

Auch in den Untergruppen wurden die durchschnittlichen Prolaktinwerte errechnet und miteinander verglichen. Hierbei wurden die Prolaktinwerte der Gruppe 1a mit 1b, sowie Gruppe 2a mit 2b jeweils miteinander in Tabelle 22 und 23 verglichen.

Tabelle 22 : Mittelwert und Standardabweichung der anovulatorischen und biphasischen Zyklen der Gruppe 1) ($\geq$ 7 Tage)

Zyklus	Zahl der Fälle	Prolaktin ng/ml MW	SD
anovulatorisch	20	8,73	5,73
biphasisch	33	12,26	6,82

Tabelle 23 : Mittelwert und Standardabweichung der anovulatorischen und biphasischen Zyklen der Gruppe 2) (1-6 Tage)

Zyklus	Zahl der Fälle	Prolaktin ng/ml MW	SD
anovulatorisch	11	10,87	6,48
biphasisch	26	15,74	10,63

Der Vergleich der Prolaktinmittelwerte der anovulatorischen Zyklen mit den biphasischen Zyklen der Gruppe 1) (1a mit 1b) zeigt, daß der Prolaktinmittelwert in den biphasischen Zyklen signifikant höher liegt als in den anovulatorischen Zyklen (p=0,049).
Dieses Ergebnis weist darauf hin, daß sich der Prolaktinspiegel unabhängig von der Spritze mit dem Zyklus zu verändern scheint.

Der analoge Vergleich in der Gruppe 2 (2a mit 2b) zeigt

dagegen keinen signifikanten Unterschied zwischen den Prolaktinwerten der beiden Untergruppen (p=0,099). Durch dieses nicht signifikante Ergebnis wird die Wahrscheinlichkeit, daß die Prolaktinerhöhung durch die MA-Spritze hervorgerufen wurde, vermindert.

Es wurden auch Vergleiche von Prolaktin-Mittelwerten zwischen den beiden Gruppen jeweils mit den analogen Untergruppen vorgenommen. So wurden die Durchschnittswerte der Gruppe 1a mit denen der Gruppe 2a und der Gruppe 1b mit denen der Gruppe 2b jeweils verglichen.
Diese Vergleiche ergaben jedoch in beiden Fällen keinen signifikanten Unterschied (Vergleich 1a mit 2a, p=0,370; Vergleich 1b mit 2b, p=0,155).

d) LH

Die Untersuchungsergebnisse der LH vor und nach Verabreichung der MA-Spritze sind aus Tabelle 24 zu ersehen. Dabei wurden die Mittelwerte beider Hormonkontrollen miteinander verglichen.

Tabelle 24 : Mittelwertvergleich des LH (n=90)

LH ng/ml	MW	SD
vor der MAI	132	255
nach der MAI	80	289

Dieser Vergleich ergibt eine signifikante Abnahme (p=0,002) der durchschnittlichen LH-Werte nach Verabreichung der

MA-Spritze. Die Standardabweichung liegt sowohl vor als auch nach Verabreichung der Spritze wesentlich höher als der Mittelwert, was ein Ausdruck der sehr weit gestreuten LH-Werte ist.

Das Ergebnis über die signifikante Abnahme der LH-Spiegel nach Verabreichung der MA-Spritze läßt die Vermutung zu, daß die interceptive Wirkung der MA-Spritze mit der Hemmung der LH-Sekretion in Zusammenhang steht. Jedoch könnte dieses Ergebnis auch als zyklusbedingte Abnahme der LH-Spiegel angesehen werden, da es nach einem gipfelartigen LH-Anstieg in der Zyklusmitte ohnehin zu einer Abnahme dieser Hormonspiegel kommt.

In der 1. Untersuchung wurden bei 3 Patientinnen LH-Werte von 500-700 ng/ml und bei 5 Patientinnen von 300-500 ng/ml registriert. In der 2. Untersuchung wurden LH-Werte in diesem Bereich bei keiner der Patientinnen ermittelt.

Hypogonadotropische LH-Werte unter 30 ng/ml wurden dagegen bei der 2. Untersuchung häufiger, nämlich bei 29 Patientinnen und in der 1. Untersuchung nur bei 8 Patientinnen gemessen.

e) FSH

Die Untersuchungsergebnisse der FSH vor und nach Verabreichung der MA-Spritze sind aus Tabelle 25 zu ersehen. Auch hierbei wurden die Mittelwerte beider Hormonkontrollen miteinander verglichen.

Tabelle 25 : Mittelwertvergleich des FSH (n=90)

FSH ng/ml	MW	SD
vor der MAI	262	184
nach der MAI	179	190

Dieser Vergleich ergibt eine hochsignifikante Abnahme ($p=0,001$) der FSH-Werte nach Verabreichung der MA-Spritze. Dieses Ergebnis ist mit einer zyklusbedingten Abnahme der FSH-Werte in der Lutealphase vergleichbar und kann damit als normaler Abfall der FSH-Spiegel gewertet werden.

2. Parallele Betrachtung von Progesteron, E_2, Prolaktin, LH und FSH

Ein Mittelwertvergleich von Progesteron-, Östradiol-, Prolaktin-, LH-und FSH-Spiegel wurde sowohl in Gesamtheit ohne Berücksichtigung der Ovulation, als auch mit Berücksichtigung der Ovulation vorgenommen.

a) Mittelwertvergleich ohne Berücksichtigung der Ovulation

In Tabelle 26 wurde der von 90 Patientinnen errechnete Mittelwert von Progesteron, E_2, Prolaktin, LH und FSH ohne Berücksichtigung der Ovulation dargestellt.

Tabelle 26 : Mittelwertvergleich bei 90 Patientinnen

Mittelwert	Progesteron ng/ml	E_2 pg/ml	Prolaktin ng/ml	LH ng/ml	FSH ng/ml
vor der MAI	1,88	280	9,42	132	262
nach der MAI	3,44	359	12,31	80	179

Bei dem Vergleich der Mittelwerte von Progesteron, E_2 und Prolaktin zeigt sich nach Verabreichung der Spritze eine Erhöhung der Mittelwerte aller drei Hormone, wobei die Erhöhung der Progesteron- und Prolaktin-Spiegel statistisch signifikant ist. Die durchschnittlichen LH- und FSH-Werte liegen dagegen nach Verabreichung der MA-Spritze signifikant niedriger als vor der Spritze.

Der Grund für die Erhöhung der Progesteron-, E_2- und Prolaktin-Spiegel, sowie für die Erniedrigung von LH- und FSH-Spiegel ist wohl im Zyklusgeschehen zu suchen, da diese Hormonwerte der 2. Untersuchung alle nach dem 14. Zyklustag bestimmt wurden.

Dieser zyklusbedingte Zusammenhang trifft mit Sicherheit jedoch nur auf Progesteron und E_2, sowie LH und FSH zu. Da aber die MA-Spritze ein Östrogenpräparat ist, und Östrogene Stimulatoren der Prolaktinsekretion sind, könnte dadurch die Erhöhung der Prolaktinspiegel erklärt werden; obgleich augenblicklich auch Anzeichen für einen Prolaktinanstieg in der 2. Zyklusphase in der Forschung diskutiert werden (40).

b) Mittelwertvergleich mit Berücksichtigung der Ovulation

In dieser Darstellung wurden die 90 Patientinnen mit Berücksichtigung der Ovulation in monophasische und biphasische Zyklen eingeteilt. Die Durchschnittswerte der einzelnen Hormone sind aus der Tabelle 27 ersichtlich.

Tabelle 27 : Mittelwertvergleich in den monophasischen und biphasischen Zyklen vor und nach Verabreichung der MA-Spritze (n=90)

Zyklus	Anzahl d.Pat.	Unters.	Mittelwert Prog. pg/ml	E_2 pg/ml	Prol. ng/ml	LH ng/ml	FSH ng/ml
Monoph.	31	1.	388	216	7,14	76	251
		2.	463	241	9,49	62	167
Biphas.	59	1.	2669	311	10,63	161	269
		2.	5001	421	13,79	89	185

Der Mittelwertvergleich der monophasischen Zyklen zeigt in der 2. Untersuchung, d.h. nach der Spritze, eine Erhöhung der Progesteron-, E_2-und Prolaktin-Werte, sowie eine Erniedrigung der LH- und FSH-Werte. Jedoch unterscheiden sich hierbei nur die FSH-Werte signifikant.

Dagegen ergibt der Mittelwertvergleich in den biphasischen Zyklen nach Verabreichung der Spritze auch bei den Progesteron- ($p=0,001$) und Prolaktin-Werten ($p=0,017$) eine signifi-

kante Erhöhung, und bei den LH- (p=0,003) und FSH-Werten (p=0,025) eine signifikante Erniedrigung. Bei den E_2-Werten (p=0,170) ist die Erhöhung nicht signifikant.

Die biphasischen Zyklen wurden auch im Zusammenhang zwischen Ovulation und Verabreichung der Spritze betrachtet, und dieser Zusammenhang bei allen fünf Hormomen in Tabelle 28 dargestellt.

Tabelle 28 : Mittelwertvergleich der biphasischen Zyklen im Zusammenhang Ovulation/Verabreichung der Spritze (n=59)

Ovul.	Anzahl d.Pat.	Unters.	Mittelwert Prog. pg/ml	E_2 pg/ml	Prol. ng/ml	LH ng/ml	FSH ng/ml
vor der MAI	22	1.	5130	221	11,20	172	204
		2.	2819	461	12,25	169	193
nach der MAI	25	1.	724	363	10,72	166	271
		2.	6015	403	15,46	44	153
gleichz. mit der MAI	12	1.	2207	366	9,38	130	382
		2.	6888	385	13,13	36	236

In dieser Betrachtung der Hormone ist auch ein gewisser zyklusbedingter Zusammenhang zwischen den einzelnen Hormonen zu sehen. Ein Zusammenhang zwischen Ovulation und Progesteron-Spiegel ist besonders auffallend.

In der ersten Gruppe der Patientinnen, bei denen die Ovulation vor Verabreichung der Spritze stattfand, wurde eine signifikante Abnahme der Progesteron-Mittelwerte (p=0,006) nach Verabreichung der Spritze festgestellt.

Dies kann jedoch nur zum Teil der progesteronhemmenden Wirkung der MA-Spritze zugeschrieben werden, da in diesem Fall auch ein natürlicher Abfall der Progesteronwerte vorliegen kann. Die E_2- und Prolaktin-Werte zeigen im Gegensatz zum Progesteron eine Erhöhung in der 2. Untersuchung, wobei nur die E_2-Erhöhung signifikant ist. Die LH- und FSH-Werte zeigen eine nur sehr geringe Erniedrigung, wie auch hier nicht anders zu erwarten war, da beide Untersuchungen in der Lutealphase durchgeführt wurden.

Bei der zweiten Gruppe der Patientinnen, bei denen die Ovulation nach Verabreichung der Spritze stattfand, liegen die Mittelwerte des Progesterons (p=0,0) und Prolaktins (p= 0,028) in der 2. Untersuchung signifikant höher und die LH- (p=0,005) und FSH-Werte (p=0,001) signifikant niedriger als in der 1. Untersuchung. Die E_2-Erhöhung ist dagegen nicht signifikant.

Bei der dritten Gruppe der Patientinnen, bei denen die Ovulation gleichzeitig mit der Spritze stattfand, liegt eine signifikante Erhöhung der Progesteronwerte sowie eine signifikante Abnahme der LH-Werte vor.
Die E_2-, Prolaktin- und FSH-Werte unterscheiden sich dagegen nicht signifikant.

Diese Ergebnisse der 2. und der 3. Gruppe sind mit den zyklusbedingten Änderungen der Hormonspiegel in der Lutealphase vergleichbar.

IV. Therapie-Versager (Schwangere)

Die Untersuchungsergebnisse der Patientinnen, bei denen die MAI-Verabreichung ihre interceptive Wirksamkeit nicht erfüllt hatte, wurden auch isoliert betrachtet.

Von 100 Patientinnen, denen eine MA-Spritze verabreicht wurde, wurden insgesamt 4 Frauen schwanger. Eine Patientin entfällt jedoch bei der Wirksamkeitsbetrachtung der MA-Spritze, da bei ihr eine Schwangerschaft schon vor Verabreichung der MA-Spritze bestand.

Die klinischen und die Laborwerte der 4 schwangeren Patientinnen werden in Tabelle 29 dargestellt.

Aus dieser Tabelle ist zu ersehen, daß der ungeschützte Koitus bei den 3 Therapieversagern am 16., 18. bzw. am 13. Zyklustag stattfand. Bei allen dreien erfolgte die Verabreichung der MA-Spritze innerhalb 48 Stunden, nämlich nach 18 Stunden, nach 37 Stunden und nach 9 Stunden. Bei der 4. schwangeren Patientin sind die diesen Daten entsprechenden Angaben nicht verwertbar, da bei ihr bereits vor Verabreichung der Spritze eine Schwangerschaft im 2. Monat bestand.

Die hormonalen Kontrolluntersuchungen wurden bei den 3 Therapieversagern dreimal vorgenommen.

In der ersten Hormonkontrolle lagen die Progesteronwerte niedriger als die Werte, die auf eine sicher stattgefundene Ovulation schliessen lassen. Sie lagen bei Werten von 2,1; 1,7 und 1,3 ng/ml. Auch die LH-Messungen zeigten keinen dem LH-Gipfel entsprechenden Wert. Es wurden LH-Werte von 149; 46 und 89 ng/ml gemessen.

In der 2. Hormonkontrolle, die bei zwei Frauen am 23. Zyklustag und bei einer am 24. Zyklustag stattfand, stiegen die Progesteron-Werte auf 9,9; 3,4 und 4,3 ng/ml an. Gleichzeitig wurde eine Abnahme der LH-Aktivität etwa um die Hälfte der vorangehenden Werte bei allen 3 Patientinnen registriert (45; 24 und 44 ng/ml).

Die 3. Hormonkontrolle am 36., 37. und am 45. Zyklustag bestätigte dann die Schwangerschaft, die durch das Ausbleiben der Menstruationsblutung gegeben war.
Dabei stiegen die Progesteron-Werte weiter auf 15,2; 8,8 und auf 9,2 ng/ml an.
Die LH-Werte - hier im Falle einer Schwangerschaft handelt es sich um das dem LH-verwandte Choriongonadotropin (HCG) - stiegen sprunghaft auf Werte über 100 ng/ml an (2589; 1142 und 1659 ng/ml).

Die Prolaktinspiegel stiegen zwar auch während der drei Hormonkontrollen an, jedoch erreichten sie in der 3. Untersuchung noch nicht das für das erste Trimester einer Schwangerschaft zu erwartende Niveau. Dies ist nicht erstaunlich, da die 3. Messung zu einem sehr frühen Zeitpunkt der Schwangerschaft stattfand.

Bei der 4. schwangeren Patientin, die sich bereits zum Zeitpunkt der MA-Spritze im 2. Schwangerschaftsmonat befand, wurden die hormonellen Kontrolluntersuchungen zweimal vorgenommen. Bei ihr lagen die Progesteronwerte in beiden Untersuchungen sehr niedrig. Die HCG-Werte lagen dagegen auf einem der Schwangerschaft entsprechenden Niveau.

Tabelle 29 : Untersuchungsergebnisse der 4 graviden Patientinnen

Pat. Nr.	Tag d. ung. Koit.	Zeitint. Koit./MAI	Zykl. Tag	Prog. ng/ml	E_2 pg/ml	Prol. ng/ml	LH ng/ml LER 907	FSH ng/ml LER 907
	16.	18						
			17.	2,1	580	3,1	149	246
1.			23.	9,9	410	4,1	45	14
			36.	15,2	316	8,8	2589	0
	18.	37						
			19.	1,7	69	4,6	46	0
2.			23.	3,4	569	11,8	24	0
			37.	8,8	259	9,1	1142	0
	13.	9						
			14.	1,3	118	5,1	89	479
3.			24.	4,3	239	4,6	44	200
			45.	9,2	296	5,7	1659	142
	6.	18						
			7.	4,2	266	10,7	2183	244
(4.)			14.	4,2	874	12,4	2761	242

E. Diskussion

Die vorliegende Arbeit berichtet über die Morning-After-Injektion der Firma Organon, die erstmals bei einer größeren Anzahl von Patientinnen (n=100) in ihrer Wirkung nicht nur klinisch, sondern auch hormonell kontrolliert wurde.

Bisherige Erkenntnisse, die auf nur wenigen Untersuchungen mit der Morning-After-Injektion oder auf Untersuchungen mit oral verabreichten Östrogenen basieren, konnten zum Teil bestätigt werden.

In der vorliegenden Arbeit wurden von 100 Patientinnen, denen eine MA-Spritze verabreicht wurde, 3 Therapieversager ermittelt. Damit betrug die interceptive Wirksamkeit der MA-Spritze 97%, mit anderen Worten in 3% der Fälle kam es zu Therapieversagern.

In einer vergleichbaren Untersuchung von HASPELS (16) wurde nach Verabreichung der MA-Spritze bei 150 Patientinnen in 4 Fällen eine Schwangerschaft festgestellt. Dies entspricht einer Schwangerschaftsrate von 2,67% und ist vergleichbar mit der von uns ermittelten.

Aus internen Untersuchungen (31) der Firma Organon, bei denen die MA-Spritze 36 Patientinnen verabreicht wurde, wurde kein Fall einer Schwangerschaft festgestellt. Dieses Ergebnis deutet darauf hin, daß die Versagerquote von 3%, die in unseren Untersuchungen ermittelt wurde, nicht als absolut gelten kann.

Aus Berichten von AREF und HAFEZ (1) sowie von HASPELS (14) geht hervor, daß das Schwangerschaftsrisiko ohne Kontracep-

tion während der fruchtbaren Periode größer als 10% ist. In HASPELS Berichten werden sogar durchschnittlich 18 Schwangerschaften von 100 Frauen mit 1 Koitus ohne Kontraception während der fruchtbaren Periode angegeben.

Vergleicht man die Schwangerschaftsrate von 3% bzw. von 2,67%, die nach Verabreichung der MA-Spritze von uns und von HASPELS (16) ermittelt wurden, mit jenem Schwangerschaftsrisiko von über 10%, so wird ersichtlich, daß die MA-Spritze eine erhebliche Verminderung des Risikos bewirkt hat.

Weiterhin bleibt zu bedenken, ob nicht die Ergebnisse hinsichtlich der MA-Spritze günstiger ausfielen, wenn die Patientenzahl hier ähnlich groß wäre wie bei den Untersuchungen mit der MA-Pille, bei denen ein um etwa 30-fach größeres Patientengut zur Verfügung stand.

HASPELS (17) berichtet nach einem Versuch mit peroral verabreichten Östrogenen bei 3016 Frauen von insgesamt 17 Schwangerschaften, wobei jedoch nur 5 schwangere Frauen, als echte Therapieversager gewertet werden können (=0,17% Versagerquote).

Von AREF und HAFEZ (1) wird eine Schwangerschaftsrate von 0,3-0,03% bei einer peroralen Anwendung von täglich 50 mg Diäthylstilbestrol oder 5 mg Äthinylöstradiol über 5 Tage angegeben. Bei diesen Zahlen muß man jedoch berücksichtigen, daß AREF und HAFEZ von einem Patientengut von 9000 Frauen ausgehen.

Unsere Aussage über die Wirksamkeit der MA-Spritze spiegelt dagegen nur das Ergebnis von 100 Frauen, bzw. mit den von

HASPELS (16) und der Firma ORGANON (31) durchgeführten Untersuchungen mit der MA-Spritze, von insgesamt 286 Frauen wieder, wobei 7 Schwangerschaften festgestellt wurden. Dies entspricht einer Schwangerschaftsrate von 2,45%.

Die Ergebnisse der Zyklenkontrolle zeigen, daß die MA-Spritze auch auf die Zykluslänge einen Einfluß zu haben scheint.

Vor der Spritze gaben nur 4 Frauen einen Zyklus von weniger als 26 Tage an, dagegen stieg die Zahl der verkürzten Zyklen nach der Spritze auf 12 an.

Bei einem Vergleich der Zyklen der einzelnen Patientinnen wurde nach der Spritze bei 16 Frauen eine Verkürzung von mindestens 3 Tagen registriert. Die Zahl der verlängerten Zyklen erfuhr dagegen keine wesentliche Veränderung (von 12 auf 14 erhöht).

Wenn man diese Werte wieder mit Werten der Firma ORGANON (31) vergleicht, ergibt sich eine gewisse Parallele. Bei der Untersuchung der Firma Organon wird nach der Spritze bei 5 von 36 Patientinnen eine Verkürzung von mehr als 3 Tagen registriert. Eine Verlängerung von mehr als 3 Tagen trat bei 3 Patientinnen auf.

Wenn man das prozentuale Ergebnis der beiden Versuche gegenüberstellt, so zeigen die Untersuchungsergebnisse der Firma Organon eine Verkürzung der Zykluslänge von 13,9%. Bei unserer Untersuchung trat bereits vor der MA-Spritze bei 13% der Frauen ein Zyklus von mehr als 32 Tagen auf. Unter dem Einfluß der Spritze lag ein verlängerter Zyklus bei 16,8% der Patientinnen vor, während es bei der Unter-

suchung von Organon in 8,33% aller Fälle einen verlängerten Zyklus gab.

Die Ergebnisse unserer Arbeit wie auch der von Organon lassen auch eher eine Verkürzung des Zyklus durch die Spritze erkennen.

Außer auf die Zykluslänge hatte die MA-Spritze auch einen leichten Einfluß auf die Blutungsstärke. Es ist eine Tendenz zu einer Abnahme der Blutungsstärke zu ersehen. Dieses Ergebnis wird durch die zum Vergleich herangezogene Untersuchung der Firma ORGANON (31) ebenfalls bestätigt.

Bei einem Vergleich der Nebenwirkungen, die nach Verabreichung der MA-Spritze auftraten, mit denen, die sich bei peroralen Interceptiva einstellen, schneidet die MA-Spritze recht günstig ab.
Nach Berichten in "Population Reports" (32) und nach Aussage von AREF und HAFEZ (1), treten bei der Postkoitalpille die Nebenwirkungen gehäuft auf. Etwa die Hälfte aller Patientinnen klagen nach der Postkoitalpille über Übelkeit. Häufig erbrechen die Patientinnen die Tabletten auch, so daß die Postkoitalpille zusammen mit einem Antiemetikum erneut verabreicht werden muß. Diese Tatsache schränkt die Sicherheit der Pille ein.

Die Ergebnisse unserer Untersuchungen, wie auch die der vergleichbaren firmeneigenen Untersuchungen (31), haben eine erfreulich geringe Nebenwirkungsquote der MA-Spritze ergeben.

Die Ergebnisse der Basaltemperaturmessungen, sowie der hormonellen Kontrolluntersuchungen zeigen ebenfalls, daß

die MA-Spritze einen Einfluß auf den Zyklusverlauf hat. Dabei wurde unter dem Einfluß der MA-Spritze eine erhebliche Unterdrückung der Ovulation bzw. der Corpus Luteum Funktion festgestellt.

Bei einem relativ großen Anteil der Patientinnen, d.h. insgesamt bei 1/3 der Frauen wurde ein anovulatorischer Zyklus und bei 2/3 der Frauen ein biphasischer Zyklus festgestellt. Bei den biphasischen Zyklen wurde außerdem bei 17,7% der Frauen eine CLI gefunden.

So wurde schließlich unter dem Einfluß der MA-Spritze insgesamt bei der Hälfte der Patientinnen eine Unterdrückung der Ovulation festgestellt (32,3% anovulatorische Zyklen und 17,7% CLI ergeben zusammen 50%).

Diesem Befund liegen auch die hormonellen Kontrolluntersuchungen zugrunde, die zum ersten Mal neben der klinischen Bewertung der MA-Spritze durchgeführt wurden.

Die Ergebnisse der Progesteronkontrolle zeigen, daß die Progesteronsekretion unter Einfluß der MA-Spritze gehemmt wurde.
Es wurde nach Verabreichung der MA-Spritze ein erhöhter prozentualer Anteil der über 5 ng/ml liegenden Progesteronwerte von 12,2% auf 27,8% registriert; jedoch war eine größere Anzahl an über 5 ng/ml liegenden Progesteronwerten zu erwarten, da die Ovulation bei 31 Fällen vor der Spritze stattgefunden hat.

Immerhin liegen aber bei 30% die Progesteronwerte nach der Spritze zwischen 1-5 ng/ml und bei 42,2% sogar unter

1 ng/ml, obgleich die Hormonkontrolle nach der Spritze zwischen dem 19. und 26. Zyklustag in 76,7% der Fälle erfolgte.

Dieser Befund zeigt, daß durch die MA-Spritze der Anstieg der Progesteronsekretion gehemmt wurde. Dies entspricht auch den klinischen Befunden, die 31 anovulatorischen Zyklen und 17 Zyklen mit CLI aufweisen.

Die Ergebnisse der E_2-Kontrolle lassen nur bei gleichzeitiger Betrachtung mit den Progesteronspiegeln zusammen einen Einfluß der MA-Spritze auf die Corpus Luteum Funktion und so indirekt auch auf eine Ovulationshemmung erkennen.

Die Anzahl der über 300 pg/ml gemessenen E_2-Werte stieg von 22 auf 46 nach Verabreichung der MA-Spritze an. Dies könnte darauf hinweisen, daß trotz der Spritze bei diesen Patientinnen eine Ovulation stattfand. Aber nur bei 17 Patientinnen von insgesamt 46 wurde gleichzeitig mit dem E_2-Spiegel über 300 pg/ml ein Progesteronwert von 5 ng/ml gemessen. Bei 17 weiteren Frauen lag der Progesteronwert zwischen 1-5 ng/ml und bei 12 Fällen sogar unter 1 ng/ml.

Dieser Befund weist darauf hin, daß zwar eine Ovulation stattgefunden hat, jedoch kein funktionsfähiges Corpus Luteum ausgebildet wurde.

Zieht man zusätzlich die Basaltemperatur-Kurven heran, zeigen diese trotz auf eine Ovulation hinweisenden E_2-Werte in 12 Fällen einen anovulatorischen Zyklusverlauf (Progesteron in diesen Fällen unter 1 ng/ml).

Die statistische Auswertung der Prolaktin-Werte zeigt in der Gesamtbetrachtung eine signifikante Erhöhung der Prolaktinspiegel nach Verabreichung der MA-Spritze.

Da die MA-Spritze ein Östrogenpräparat ist, und Östrogene als Prolaktinaktivatoren bekannt sind (37, 40), könnte diese Erhöhung der Prolaktin-Spiegel als direkter Einfluß der MA-Spritze angesehen werden.

Jedoch konnten diesbezüglich angestellte Vergleiche zweier Gruppen - bei denen als Kriterium das unterschiedliche Zeitintervall zwischen MA-Spritze und Hormonkontrolle gewählt wurde - diese These nicht mit signifikanten Ergebnissen belegen (p=0,073).

Immerhin lag aber der Mittelwert der Prolaktin-Spiegel, die in dem Zeitraum von weniger als 7 Tagen nach Verabreichung der Spritze gemessen wurden, mit 24,29 ng/ml höher, als die, die nach einem Zeitraum von 7 und mehr Tagen nach Verabreichung der Spritze gemessen wurden (MW= 10,93 ng/ml).

Außerdem stieg die Anzahl der Prolaktin-Werte in der Übergangsphase (15-25 ng/ml) nach Verabreichung der MA-Spritze besonders deutlich an (von 8,9% auf 23,3%).
Bei den hyperprolaktinämischen Werten stellt man ebenfalls eine geringe Erhöhung fest. Die Anzahl der normoprolaktinämischen Werte wurde dagegen nach Verabreichung der Spritze vermindert.

So wird bei einer isolierten Betrachtung der Werte der erhöhten Prolaktinspiegel nach Verabreichung der MA-Spritze ein Prolaktin-Anstieg erkennbar.

Weiterhin geben die Prolaktin-Ergebnisse auch den Hinweis, daß zwischen Zyklusverlauf und Prolaktin-Erhöhung ebenfalls ein Zusammenhang besteht. Es wurde in der Lutealphase bzw. nach Verabreichung der MA-Spritze ein signifikant

höherer Prolaktin-Spiegel registriert als vorher.

VEKEMANS et al. (40) berichten auch über eine signifikante Änderung des Prolaktins während des Zyklus, wobei der Prolaktin-Spiegel in der Lutealphase signifikant höher liegt als in der Follikelphase.

Die Ergebnisse der LH- und FSH-Untersuchungen zeigen einen signifikanten Abfall beider Hormone nach Verabreichung der MA-Spritze. Dieser ist jedoch als zyklusbedingter Abfall in der Lutealphase anzusehen.

CAROL et al. (7) berichten diesbezüglich, daß die Ausbildung eines LH- und FSH-Anstiegs in der Zyklusmitte und die gegenüber der ersten Zyklushälfte erniedrigten Konzentrationen von FSH und LH in der Lutealphase als wichtige Kriterien des normalen Zyklusgeschehens anzusehen sind.

Schließlich wurde in einer Gesamtbetrachtung eine Parallele - zwischen der Erhöhung der Progesteron-, E_2- und Prolaktin-Werte sowie zwischen einer Abnahme von LH und FSH nach Verabreichung der MA-Spritze - festgestellt. Von diesen 5 Hormomen wurde, mit Ausnahme der E_2, bei allen anderen ein signifikanter Unterschied der Prolaktin-Spiegel, vor und nach Verabreichung der MA-Spritze festgestellt. Dieser Unterschied ist zum großen Teil auf zyklusbedingte Änderungen der Hormonspiegel zurückzuführen.

Bei der Betrachtung der schwangeren Patientinnen, bei denen die MA-Spritze ihre interceptive Wirksamkeit nicht erfüllt hatte, konnten die Ergebnisse der dreimal vorgenommenen Hormonkontrollen eine Schwangerschaft, die durch das Ausbleiben der Menstruationsblutung gegeben war, bestätigen.

Dabei zeigten die Ergebnisse bei 3 Patientinnen einen stetigen Anstieg der Progesteron-Spiegel bis zur 3. Hormonkontrolle und eine Abnahme der LH-Aktivität bei der 2. Hormonkontrolle sowie einen sprunghaften Anstieg der HCG-Werte in der 3. Hormonkontrolle.

Die Prolaktin-Spiegel stiegen zwar auch während der drei Hormonkontrollen an, jedoch erreichten sie in der 3. Untersuchung noch nicht das für das erste Trimester einer Schwangerschaft zu erwartende Niveau. Dies ist nicht erstaunlich, da die 3. Messung zu einem sehr frühen Zeitpunkt der Schwangerschaft stattfand.

Bei einer vierten schwangeren Patientin, bei der eine Schwangerschaft schon vor Verabreichung der MA-Spritze bestand, lagen die Progesteron-Werte relativ niedrig, jedoch wurden HCG-Werte einem der Schwangerschaft entsprechenden Niveau registriert.

F. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde über klinische Erfahrungen mit der Postkoitalspritze unter Einbeziehung der Ergebnisse der Basaltemperaturmessungen sowie hormonaler Kontrolluntersuchungen bei insgesamt 100 Patientinnen berichtet.

Zunächst wurde ein allgemeiner Überblick über bisherige Erkenntnisse von postkoital verabreichten Östrogenen - im Hinblick auf Wirksamkeit und klinische Anwendung - gegeben.

Anschließend erfolgte aufgrund anamnestischer Daten eine Beschreibung des Zyklusverlaufs vor Verabreichung der MA-Spritze, der mit dem Zyklusverlauf nach Verabreichung der Spritze verglichen wurde.

Der Zyklustag, an dem der ungeschützte Koitus vollzogen wurde, lag bei 80,4% der Patientinnen zwischen dem 10. bis 18. Zyklustag. Das Zeitintervall zwischen ungeschütztem Koitus und Verabreichung der MA-Spritze betrug bei 97,8% der Patientinnen weniger als 48 Stunden. Die Blutentnahme zur Hormonkontrolle erfolgte zweimal, und zwar bei 70% der Frauen vor dem 19. Zyklustag direkt vor Verabreichung der Spritze, sowie bei 76,7% der Frauen zwischen dem 19.-26.Zyklustag nach Verabreichung der Spritze.

Es wurde eine interceptive Wirksamkeit der MA-Spritze von 97% ermittelt, was einer Schwangerschaftsrate von 3% entspricht.

Die Ergebnisse der Zykluskontrolle zeigten nach Verabreichung der Spritze einen eher verkürzten Zyklus und eine Abnahme der Blutungsstärke. Die Nebenwirkungen waren ziemlich gering.

Die Ergebnisse der Basaltemperaturmessungen und Hormonkontrollen zeigten eine Ovulationsstörung bei insgesamt 50% der Frauen (32,3% anovulatorische Zyklen und 17,7% Corpus Luteum Insuffizienz).

Die Ergebnisse der Hormonkontrolle zeigten eine Progesteronhemmung sowie eine Prolaktin-Erhöhung, die möglicherweise auf die Wirkung der MA-Spritze zurückgeführt werden können.

Außerdem wurden auch zyklusbedingte Veränderungen von Progesteron, E_2, Prolaktin, LH und FSH festgestellt, wobei nach Verabreichung der MA-Spritze die der Lutealphase entsprechenden Hormonwerte gefunden wurden.

Schließlich erfolgte die Betrachtung der schwangeren Patientinnen, bei denen die MA-Spritze ihre interceptive Wirksamkeit nicht erfüllt hatte. Die Ergebnisse der Hormonkontrollen konnten bei 3 Patientinnen eine Schwangerschaft bestätigen. Bei einer vierten Patientin bestand eine Schwangerschaft schon vor Verabreichung der MA-Spritze.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß die bisherigen Erkenntnisse mit der MA-Spritze, die auf nur wenigen Untersuchungen basieren, in der vorliegenden Arbeit zum Teil bestätigt, sowie durch umfangreiche Untersuchungen und statistische Auswertungen ergänzt wurden.

G. Literaturverzeichnis

1. AREF, I. and HAFEZ, E.S.E.:
Postkoital Contraception: Physiological and clinical Parameters.
Obstet. gynec.Surv. 32, 418-438 (1977).

2. BACIC, M., WESSELIUS DE CASPARES, A. and DICZFALUSY, E.:
Failure of large doses of ethinylestradiol to interfere with early embryonic development in the human species.
Amer.J.Obstet.Gynec. 107, 531-534 (1977).

3. BELLMANN, O.:
Prolaktin in der Schwangerschaft und im Wochenbett - zu Sekretion, Regulation und Funktion.
Gynäkologe 10, 66-83 (1977).

4. BLYE, R.P.:
The use of estrogens as postcoital contraceptive agents.
Amer.J.Obstet.Gynec. 116, 1044-1050 (1973).

5. BOARD, J.A.:
Endometrial carbonic anhydrase after diethylstilbestrol as a postcoital antifertility agent.
Obstet. and Gynec. 36, 347-349 (1970).

6. BOARD, J.A., BHATNAGER, A.S. and BUSH, C.W.:
Effect of oral diethylstilbestrol on plasma progesterone.
Fertil. and Steril. 24, 95-97 (1973).

7. CAROL, W., LAUTERBACH, H., LINGER, G., STOLL, W., HEMPEL, E. und CHEMNITIUS, K.-H.:
Radioimmunulogische Untersuchungen der gonadotropen Hormone im Serum unter hormonaler Kontraception.
Zbl. Gynäk. 97, 1518-1526 (1975).

8. CHANG, M.C. and YANAGIMACHI, R.:
Effect of Estrogens and Othen Compounds as Oral Antifertility Agents on the Development of Rabbit ova and Hamster Embryos.
Fertil. and Steril. 16, 281-291 (1965).

9. CROXATTO, H.B., DIAZ, S. FUENTALBA, B., CROXATTO, H.D., CARILLO, D. and FARBES, C.:
Studies on the duration of egg transport in the human oviduct. I. The time interval between ovulation and egg recovery from the uterus in normal women.
Fertil. and Steril. 23, 447-458 (1972).

10. FLÜCKIGER, E.:
Regulation der Prolaktin-Sekretion.
Gynäkologe 10, 62-65 (1977).

11. FRIEDRICH, E. JAEGER-WHITEGIVER, E.R., BIEDER, M., HALVERSCHEIDT, H., PENKE, B., PALLAI, P., KELLER, E. und SCHINDLER, A.E.:
Standardization of Spezific Radioimmunoassays for Plasma Progesterone, Estradiol, Estrone and Androstenedione.
Acta Endocr. (Kbh) Suppl. 184, 89 (1974).

12. FORSBERG, J.-G.:
Estrogen, vaginal canzer, and vaginal development.
Amer.J.Obstet. Gynec. 113, 83-87 (1972).

13. FORSBERG, J.-G.:
Cervicovaginal epithelium: its origin and development.
Amer.J.Obstet.Gynec. 115, 1025-1043 (1973).

14. HASPELS, A.A.:
Die Pille danach.
Fortschr.Med. 90, 595-600 (1972).

15. HASPELS, A.A. and ANDRIESSE, R.:
The effect of large doses of estrogen post coitum in 2000 women European.
J. Obstet. Gynaec. and Reprod.Biology 3, 113-117 (1973).

16. HASPELS, A.A., LINDHORST, G.A. and KICOVIC, P.M.:
Effect of postovulatory adminstration of a "Morning-After" Injection on corpus luteum function and endometrium.
Contraception 15, 105-112 (1977).

17. HASPELS, A.A., Ph.D., M.D.:
Interception: Post-Coital Estrogens in 3016 women.
Contraception 14, 375-381 (1976).

18. HERBST, A.L., ROBBOY, S.J., SCULLY, R.E. and POSKANZER,D.C.:
Clear-cell adenocarcinoma of the vagina and cervix in girls: analysis of 170 Registry cases.
Amer.J.Obstet.Gynec. 119, 713-724 (1974).

19. JACOB, D. and MORRIS, J.M.:
The estrogenic activity of postcoital antifertility compounds.
Fertil. and Steril. 20, 211-221 (1969).

20. JOEL, E.W., SCHÖNBERG, D.K., ILG, W. and KELLER, E.:
Problems of optimisation of double antibody radioimmunuassay of HLH, HFSH and HGH.
Radioimmunoassay and Related Prozedures in Medicine
International atomic energie Agency, Wien 45-58, 1974 I.

21. JOHANSSON, E.D.B.:
Inhibition of the corpus luteum function in women taking large doses of diethylstilbestrol.
Contraception 8, 27-35 (1973).

22. KEPP, E. und STAEMMLER, H.-J.:
Lehrbuch der Gynäkologie.
8.Aufl. Stuttgart: Thieme 1974

23. KNÖRR-BELLER-LAURITZEN:
Lehrbuch der Gynäkologie.
1. Aufl. New York : Springer 1972.

24. KUCHERA, L.K.:
Postcoital contraception with diethylstilbestrol-updated.
Contraception 10, 47-54 (1974).

25. KÜHNE, D. und DÄSSLER, C.-G.:
Leitfaden der gynäkologischen Endokrinologie
1. Aufl. Leipzig : Thieme 1972

26. LAURITZEN, Ch.:
Neue Ergebnisse auf dem Gebiet der hormonalen Kontraceptiva.
Med.Welt (Berlin) 26, 486-493 (1975).

27. LEHMANN, F., JUST-NASTANSKY, I., BEHRENDT, B., CZYGAN, P.-J. and BETTENDORF, G.:
Effect of post-ovulatory adminstred oestrogens on corpus luteum function.
Acta Endocr. 79, 329-336 (1975).

28. MAKLER, A. and MORRIS, J.M.:
Effect of postcoital-estrogen on uterine carbonic anhydrase.
Fertil. and Steril. 22, 204-208 (1971).

29. MORRIS, J.M.:
Mechanism involved on progesterone contraception and estrogen interception.
Amer.J.Obstet.Gynec. 117, 167-176 (1973).

30. MORRIS, J.M. and VAN WAGENEN,G.:
Interception: The use of postovulatory estrogens to prevent implantation.
Amer.J.Obstet.Gynec. 115, 101-106 (1973).

31. ORGANON Arzneimittelfirma in Holland:
Interim Report on the Pilot Efficacy Study with the "Morning-After" Injection.
Interner Bericht der Herstellerfirma 1974.

32. POSTCOITAL CONTRACEPTION - An Appraisal - Population Reports - Family planing programs -.
Series J. 9, 141-154 (1976).

33. SCHMIDT-MATTHIESEN, H.:
Gynäkologie und Geburtshilfe
1. Aufl. Stuttgart - New York : Schattauer 1972.

34. SCHRAGE, R.:
Kompendium der Gynäkologie.
1. Aufl. Stuttgart : Fischer 1974.

35. SHEARMAN, A.J., GOLDRATH, M., BERLIN, A., VAKHARIYA, V., BANOONI, F., MICHALES, W. GOODMAN, P. and BROWN, S.:
Cervical-vaginal adenosis after in utero exposure to syntetic eostrogens.
Obstet. and Gynec. 44, 531-545 (1974).

36. SMYTHE, A.R., II and UNDERWOOD, P.B.Jr.:
Ectopic Pregnancy after postcoital diethylstilbestrol.
Amer.J.Obstet. Gynec. 121, 284-285 (1975).

37. STAEMMLER, H.-J.:
Fiebel der Gynäkologischen Endokrinologie.
2. Aufl. Stuttgart : Thieme 1969.

38. STAFL, A., MATTINGLY, R.F., FOLEY, D.V. and FETHERSTON, W.C.:
Clinical diagnosis of vaginal adenosis.
Obstet. and Gynec. 43, 118-128 (1974).

39. UFER, J.:
Hormontherapie in der Frauenheilkunde.
4. Aufl. Berlin - New York : de Gruyter 1972.

40. VEKEMANS, M., DELEVOYE, P., L'HERMITE, M., et ROBYN, C.:
Evulation des taux seripues de prolactine au cours du cycle menstruel.
C.R.Acad.Sci. (Paris) Ser. D 275, 2247-2250 (1972).

Herrn Professor Dr. A. E. Schindler danke
ich für die Überlassung des Themans und
für seine Unterstützung bei der Durchführung
der Arbeit.

L e b e n s l a u f

Am 7. Januar 1939 wurde ich, Susanna Ladányi, als Tochter des Diplom-Landwirtes Arpad Ladányi und seiner Ehefrau Agnes, geb. Varga, in Csorna/Ungarn geboren.

Nach dem Besuch der Grundschule in Vag und des Humanistischen Gymnasiums in Keszthely legte ich dort am 13. 6. 1957 das Abitur ab.

Im Herbst 1963 kam ich nach Deutschland und begann im SS 1964 mein Studium an der Tierärztlichen Hochschule Hannover. Im Herbst 1967 wechselte ich an die Tierärztliche Fakultät der Universität München über und legte im November 1969 das tierärztliche Examen ab.

Im Juli 1970 promovierte ich im Institut für Tierhygiene der Universität München zum Dr. med. vet.

Ab Juni 1970 arbeitete ich ein Jahr als wissenschaftliche Assistentin im Institut für Hygiene und Medizinische Mikrobiologie der Technischen Universität München.

Ab Juli 1971 bis Oktober 1973 war ich als wissenschaftliche Assistentin im Institut für Tierphysiologie der Universität München tätig.

Am 15. Oktober 1973 begann ich an der Universität Tübingen das Studium der Zahnheilkunde und legte am 22. Juni 1977 das zahnärztliche Examen ab.

Seit dem 1. November 1977 arbeite ich als wissenschaftliche Assistentin in der Abteilung für Kieferorthopädie der Westdeutschen Kieferklinik in Düsseldorf.